



## KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11) Publication number: 20010012689 A  
 (43) Date of publication of application: 26.02.2001

(21) Application number: 1019997010650  
 (22) Date of filing: 1.8.11.1999  
 (30) Priority: 1997 142963 JP 19.05.1997  
 (51) Int. Cl.: B01D 71/68 (2006.01);

(71) Applicant: ASAHI KASEI MEDICAL CO., LTD.  
 (72) Inventor: FUKE MASAYA  
 KUROKI TOSHIKI  
 TANAKA TSUYOSHI

(54) POLYSULFONE-BASE HOLLOW-FIBER HEMOCATHARTIC MEMBRANE AND PROCESSES FOR THE PRODUCTION THEREOF

of the polyvinylpyrrolidone, preceded by, if necessary, the extractive removal of the polyvinylpyrrolidone from the hollow-fiber membrane by washing with a solvent.

(57) Abstract:

© KIPO & WIPO 2007

A polysulfone-base hemocathartic membrane which is improved in hemocompatibility, reduced in the bleeding of polyvinylpyrrolidone to the inner surface of the hollow-fiber membrane, and improved in separation characteristics; and processes for the production thereof. Constitution: a polysulfone-base hollow-fiber hemocathartic membrane having a selective separation layer present on the inner surface side of the hollow-fiber membrane and containing polyvinylpyrrolidone, wherein the polyvinylpyrrolidone content is 1 to 10 wt.%, 5 to 50 % of the polyvinylpyrrolidone is soluble in water, and the concentration of polyvinylpyrrolidone at the surface of the hollow-fiber membrane lies in the range of 30 to 45 %. A process for the production of a polysulfone-base hollow-fiber hemocathartic membrane, which comprises ejecting a solution containing a polysulfone polymer and polyvinylpyrrolidone and having a viscosity of 1500 to 6000 mPa.s at a rate of ejection of 90 m/min or below and drawing the resulting filament at a draft ratio of 1.1 to 1.9. Another process for the production of a polysulfone-base hollow-fiber hemocathartic membrane, which comprises producing a hollow-fiber membrane by spinning from a solution containing a polysulfone polymer and polyvinylpyrrolidone, and insolubilizing part



This Facsimile First Page has been artificially created from the Korean Patent Abstracts CD Rom

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
B01D 71/68

(45) 공고일자 2002년09월12일  
(11) 등록번호 10-0351886  
(24) 등록일자 2002년08월26일

(21) 출원번호	10 1999-7010650	(65) 공개번호	특2001 0012689
(22) 출원일자	1999년11월18일	(43) 공개일자	2001년02월26일
변역문 제출일자	1999년11월18일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP1998/02181	(87) 국제공개번호	WO 1998/52683
(86) 국제출원출원일자	1998년05월18일	(87) 국제공개일자	1998년11월26일

(81) 지정국                      국내특허 : 중국, 일본, 대한민국, 미국,  
EP 유입특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아  
일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

(30) 우선권주장              97-142963                      1997년05월19일              일본(JP)  
   98-132599                      1998년04월28일              일본(JP)

(73) 특허원자                      아사히 메디칼 가부시키가이샤  
   일본국 도쿄도 지요다구 간다 미토시로쥬 9만지 1

(72) 발명자                      후게,마사야  
   일본882-0834미야자끼정노베오카시마신코지6-3다이2교안료203  
   구로키,도시아끼  
   일본882-0007미야자끼정노베오카시사쿠라가오카1조메21-4  
   다나카,쓰요시  
   일본882-0803미야자끼정노베오카시오누키마찌6조메1892-4

(74) 대리인                      주성진  
   위해숙

심사관 : 배지식

(54) 연액 정제용 폴리술폰형 중공사막 및 그의 제조 방법

요약

목적

원액 적합성 및 분리 특성이 향상되고 중공사막의 내부 표면에서 용출되는 폴리비닐 피롤리돈이 덮힌 폴리술폰형 연액 정제 막 및 그의 제조 과정을 제공하고 있다.

선택적 분리 층이 중공사막의 내부 표면에 존재하며 폴리비닐 피롤리돈을 포함하는 것으로, 상기 폴리비닐 피롤리돈은 1 내지 10 중량%비로 포함하고 상기 폴리비닐 피롤리돈의 5 내지 50 중량%가 수용성이며 중공사막의 내부 표면 상의 폴리비닐 피롤리돈의 농도가 30% 내지 45% 범위인 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막.

폴리술폰형 중합체 및 폴리비닐 피롤리돈을 1,500 내지 6,000MPa<sup>-s</sup>의 점도로 압출시키고 1.1 내지 1.9의 드래프트:1 및 90m/분 이하의 선형 압출 속도에서 방사시키는 것을 포함하는 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막의 제조 방법.

폴리술폰형 중합체 및 폴리비닐 피롤리돈을 포함하는 중합체 용액을 사용하여 중공사막을 방사한 후 폴리비닐 피롤리돈의 일부를 불용성화하고 필요하다면 폴리비닐 피롤리돈의 일부를 불용성화하기 전에 용매로 세척하여 추출 제거하는 것을 포함하는 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막의 제조 방법.

배경기술

도 1a

색인어

혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막, 선택적 분리 막, 폴리비닐 피롤리돈

명세서

기술분야

본 발명은 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막(hollow fiber membrane) 및 그의 제조 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 혈액 적합성 및 분리 특성이 증진된 폴리술폰형 혈액 정제 막 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

최근, 선택적 투과성 분리 막을 사용하는 분리 기술인 초정화법, 역삼투압법, 기체 분리법 등은 다양한 분야에서 실용화되어 왔고, 상기의 다양한 용도 각각에 적합한 물질로부터 형성된 분리 막이 시판되어 왔다. 선택적 투과성 분리 막을 위한 재료로는, 셀룰로오스형, 셀룰로오스 아세테이트형, 폴리아미드형, 폴리아크릴로니트릴형, 폴리비닐 알코올형, 폴리메틸 메타크릴레이트형, 폴리술폰형, 솔리올레핀형 등의 중합체를 사용하고 있다. 이들 중, 폴리술폰형 중합체가 물리화학적 성질, 예를 들면 내열성, 내산성, 내알칼리성, 내산화성 등에 우수하므로, 최근의 의학 및 공업적 분리 막 재료로서 주목받아 왔다.

그러나, 상기 폴리술폰형 중합체가 소수성 물질이므로 그로부터 형성된 선택적 투과성 분리 막은 친수성 중합체로부터 형성된 선택적 투과성 분리 막보다 수-습윤성이 떨어진다. 그러므로, 폴리술폰형 중합체를 의학용으로 사용할 때, 위험한 단백질의 흡수가 유발되기 쉽고, 기포를 제거하기 어려우며 막에 잔류한 기포가 혈액 속으로 이동되며, 혈소판을 활성화시켜 혈액 응고를 유발시키는 단점이 지적되었다.

그러므로, 폴리술폰형 중합체로부터 형성된 선택적 투과성 분리 막의 수-팽윤력을 증진시키기 위해 이에 친수성을 부가시키기 위한 연구가 행하여졌다. 그 방법의 하나로, 친수성 중합체를 폴리술폰형 중합체에 삽입시켜 제조한 선택적 투과성 분리 막 및 그의 제조 방법이 제시되었다. 그러나, 함유된 친수성 중합체 양이 적으면, 수-팽윤력이 저하되고 그로인해 혈액 응고를 유발시키고, 함유된 친수성 중합체의 양이 많으면, 형성된 막으로부터 용출된 친수성 중합체 양이 많아지는 문제점이 있다.

JP A 61 238,306 및 JP A 63 97,666에서는 막 형성 중합체 용액으로써, 폴리술폰형 중합체, 친수성 중합체

및 폴리술폰형 중합체에 대한 비 용매제 또는 팽윤제같은 첨가제를 첨가하여 형성한 계를 사용하여 폴리술폰형 분리막을 제조하는 방법을 개시하고 있다. 그러나, 용출된 전수성 중합체 양을 감소시키는 방법에 대해서는 개시하고 있지 않다. 또한, JP-A-63-97,205, JP-A-63-97,634 및 JP-A-4-300,636(대용 유입 특허 공보 제0509663호)에서는 상기 방법에 의해 제조된 폴리술폰형 분리막을 방사선 조사 처리 및(또는) 열 처리하여 전수성 중합체를 불용성화하고 이로 인해 용출된 전수성 중합체 양을 감소시키는 방법을 개시하고 있다. 그러나, 전수성 중합체가 이러한 가공결함에 의해 불용성화되기 때문에, 혈액 적합성이 저하되게 된다.

JP-A-6-165,926에서는 폴리글리콜 및 비닐피롤리돈형 중합체를 함유하는 폴리술폰형 중공사막을 수 세척 및 열수 세척 처리 후 상기 폴리술폰형 중합체에 나쁜 용매 활성을 갖는 용액으로 처리함으로써 중공사막을 제조하는 방법을 개시하고 있다. 그러나, 상기 방법은 중공사막의 내부 표면에 존재하는 PVP 존재 비율을 1.1배로 하기 위해 이를 조건하기 위한 단계이나 과량의 PVP를 추출할 목적으로는 적합하지 않다.

방사선 드래프트(draft) 비에 대해, JP-B-5-54,373(대용 유입 특허 공보 제0168783호)에서는, 소수성 중합체, 전수성 중합체 및 이 둘에 대한 일관적 용매로 이루어진 저-점도 중합체 용액의 방사선에 의해 제조되며, 전수성 중합체가 1 내지 10 중량% 비율로 포함되고 수-흡수력이 3 내지 10%인 혈액-처리용 중공사막의 제조 방법을 개시하고 있으며, 또한 상기 공보에서는 방사선으로부터 방사 조성물의 압출 속도 및 형성된 섬유와 분리 속도가 서로 동일한 것, 즉 드래프트 비가 1인 것이 바람직하다. 그러나, 드래프트 비가 사실상 1이면, 방사 속도를 증가시키기 어렵다. 방사 속도를 증가시키기 위해 압출된 중합체 용액의 압출 증가시키면, 방사선에서의 압력 손실이 커지며; 방사 중합체 용액의 선형 압출 속도가 증가하고; 방사 중합체 용액의 압출 불균일이 쉽게 유발되며; 방사선이 불안정해지고; 막 구조가 무질서해지는 등의 문제가 발생한다. 또한, JP-A-6-165,926에서는, 드래프트 비가 극도로 증가 또는 반대로 감소할 경우, 구조가 불안정해지기 때문에 드래프트 비는 보통 2 내지 5의 범위로 제시하고 있다; 그러나, 드래프트 비가 2를 초과하면, 중공사막의 내부 표면에 인열된 구조가 형성되어 유용한 단백질인 알부민이 쉽게 누수되는 문제에 부딪힌다.

커다, 저 분자량 단백질, 예를 들면  $\beta$ -2 마이크로글로불린 등이 투석 복잡화의 원인으로 지적되어 왔으며, 우수한 효율로 혈액으로부터 이들을 제거할 수 있기 위한 고성능 투석 막이 필요하다. 상기 언급된 선행 기술에서, 분류 특성에 대해서는 충분한 조사가 이루어지지 않았으며, 그러한 조사가 반드시 만족스러운 것도 아니었다. 즉, 이것은 저 분자량 단백질을 제거를 향상시키기 위해 막 투과성을 증진시킬 경우, 유용한 단백질, 예를 들면 알부민 등의 누수가 문제되기 때문이다.

#### 발명의 상세한 설명

본 발명은 선행 기술의 문제점을 해결하고; 혈액 적합성을 향상시키며; 분리 특성이 향상된 폴리술폰형 혈액 정제화막을 제공하고; 이의 제조 방법을 제공하고자 하는 것이다.

본 발명자들은 상기 목적을 달성하고자 부단히 연구하였으며, 그 결과 혈액 정제를 위한 PVP 함유 폴리술폰형 중공사막의 PVP 양을 수 불용성화시키고 중공사막의 내부 표면 상의 PVP 농도를 적절한 값으로 조절함으로써 내부 표면으로부터 용출된 폴리비닐 피롤리돈(이하 PVP라 함)의 양이 적고 혈액 적합성이 탁월한 깨끗한 중공사막을 제조할 수 있음을 알았다. 더욱이, 상기 PVP를 적절한 용매로 추출시켜 중공사막을 세척함으로써 내부 표면으로부터 용출된 PVP 양이 보다 작은 깨끗한 중공사막을 제조할 수 있음을 알았다. 또한 적절한 점도를 갖는 중합체 용액을 적당한 드래프트 비로 방사선함으로써, 예민한 분리 특성을 가지며 막에서의 용출 분자를 실질적으로 스크리닝하는 효과를 갖는 선택적 분리막의 두께를 적당히 조절할 수 있는 폴리술폰형 중공사막을 제공할 수 있으며; 동시에 중공사막의 내부 표면에 인열된 구조가 없고; 중공사막의 내부 표면에 인열된 구조가 없기 때문에 우수한 효율로 불필요한 물질의 제거 및 유용한 물질의 회수가 이루어질 수 있다.

즉, 본 발명은 선택적 분리 층이 중공사막의 내부 표면에 존재하며 폴리비닐 피롤리돈을 포함하는 것으로, 상기 폴리비닐 피롤리돈을 1 내지 10 중량%비로 함유하고 이 중 5 내지 50 중량%가 수용성이며 내부 표면 상의 폴리비닐 피롤리돈의 농도가 30% 내지 45% 범위인 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막이다.

또한 본 발명은 폴리술폰형 중합체 15 내지 20 중량%를 포함하며 폴리비닐 피롤리돈 대 상기 폴리술폰형 중합체의 중량비가 0.25 내지 0.5인 중합체 용액을 1,500 내지 6,000mPa<sup>-s</sup>의 점도로 압출시키고 1.1 내지 1.9의 드래프트 비 및 90m/분 이하의 선형 압출 속도에서 방사시키는 것을 포함하는 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막의 제조 방법이다.

더우기, 본 발명은 폴리술폰 중합체 15 내지 20 중량%를 포함하며 폴리비닐 피롤리돈 대 폴리술폰형 중합체의 중량비가 0.25 내지 0.5인 중합체 용액을 사용하여 중공사막을 방사한 후 물리화학적 방법으로 상기 중공사막 중의 폴리비닐 피롤리돈 일부를 불용성화시키는 것을 포함하는 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막의 제조 방법이다.

#### 도면의 간단한 설명

도 1a 및 1b는 주사 전자 현미경을 통해 실시예 1의 중공 사막의 내부 표면을 관찰하여 얻은 상이다(도 1a: 배율 10,000에서, 도 1b: 배율 30,000에서). 내부 표면은 부드러우며 피브릴이 중공사 측 방향으로 밀집되어 배열되어 있다.

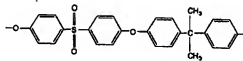
도 2a 및 2b는 주사 전자 현미경을 통해 비교 실시예 3의 중공 사막의 내부 표면을 관찰하여 얻은 상이다(도 2a: 배율 10,000에서, 도 2b: 배율 30,000에서). 내부 표면에는, 인열된 것같은 약 2μm의 간극이 있다.

도 3a는 배율 1,000에서 주사 전자 현미경을 통해 비교 실시예 4의 중공사막의 내부 표면을 관찰하여 얻은 상이다. 중합체 용액의 불균일한 압출 결과인 것같은 불균일 구조가 보인다. 피브릴이 영성하게 존재하는 부분을 a라고 하고, 피브릴이 밀집되게 존재하는 부분을 b라 하며 이들을 1,500배 확대하여 얻은 상이 각각 도 3b 및 3c에 나타나 있다.

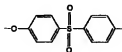
#### 실시예

본 발명에서 언급한 폴리술폰형 중합체는 술폰 결합을 갖는 고 분자량 화합물의 일반명이며 구체적으로 제한되지는 않는다; 그러나, 그 예로써, 하기 화학식 I 또는 II로 표현된 반복 단위를 갖는 폴리술폰형 중합체가 널리 시판되고 있다.

#### 화학식 I



#### 화학식 II



이들은 용이한 용융과 때문에 마찰적하게 사용된다. 전자의 구조를 갖는 폴리술폰 수지는 아모코 퍼포먼스 프로덕트(A MOCO PERFORMANCE PRODUCTS) 사로부터 상표명 "우델(UDEL)" 및 바스프(BASF) 사로부터 상표명 "울트라썬(Ultrason)" 으로 시판되며 중합 정도 등에 따라 몇몇 종류가 존재한다.

더우기, 본 발명의 PVP는 N-비닐 피롤리돈을 비닐-중합시켜 얻은 수용성의 고-분자량 화합물이며 ISP 사로부터 상표명 "플라스돈(Plasdone)" 및 바스프 사로부터 상표명 "콜리돈(Kollidon)"으로 시판되며 이들 각각에는 몇몇 분자량을 갖는 폴리비닐 피롤리돈을 포함된다.

중공사막의 PVP 함량이 낮으면, 혈액과 접촉하는 중공사막 내부 표면 상의 PVP 농도가 증가하지 않고 막의 친수성이 저하되어, 막이 혈액과 접촉할 때, 혈액 응고물 쉽게 유발한다. 더우기, 하기에 설명한 것처럼, 방사에 사용되는 중합체 용액에서 PVP 농도를 높이는 것은 충분하나, 중합체 용액의 점도도 상승하게 되어 방사가 불가능해진다. 그러므로, 본 발명에서, PVP는 중공사막의 1 내지 10 중량% 범위로 포함된다. PVP 함량은 바람직하게는 2.5 내지 8 중량% 범위이다.

중공사막의 PVP 함량은 원소 및 황의 원소 분석치로부터 쉽게 계산될 수 있다. 또한 중공사막을 열분해 기체 크로마토그래피에 의해 분석하고 PVP에 의한 피크를 분석함으로써 쉽게 측정할 수도 있다.

PVP는 물에 쉽게 용해되는 중합체이며, 일반적으로 PVP는 PVP-함유 폴리술폰형 중합체 용액을 공지 방법으로 방사하여 얻은 중공사막으로부터 물이나 혈액으로 쉽게 용출된다. 이러한 PVP들은 예를 들면 조사에 의한 가교 결합에 의해 불용성화한다고 알려져 있다. 그러나, 함유된 PVP가 완전 불용성화되면, 중공사막으로부터의 용출은 완전 정지되나, 막 표면용 친수화하는 효과 또한 약해진다. 그러므로, 본 발명에서는, 수용성 PVP의 양이 중공사막 내에 함유된 총 PVP 함량의 5 내지 50%가 되도록 PVP 일부를 가교 결합에 의해 불용성화한다. 이 범위에서, 중공사막으로부터의 용출이 억제되며 막 표면을 친수화시키는 효과 또한 충분히 유지된다.

PVP는 물리화학적 방법에 의해 가교-결합된다.

본원에서 언급한 물리화학적 방법이란 방사선, 열 등을 의미하며, 여기서 언급한 방사선에는  $\alpha$ -선,  $\beta$ -선,  $\gamma$ -선, X선, 자외선, 전자선 등이 포함된다. 조사에 의해 가교-결합을 유도시킬 때는, 전체 막을 충분히 습윤 상태로 유지하는 것이 바람직하며 이것을 적어도 포화된 수분 함량으로 유지하는 것이 더욱 좋다. 조사에서 중공사막의 포화된 수분 함량 상태에서 혈액 정체 막이 사용되는 상태, 즉 모달레이션(modulation) 후 모듈(module)을 물로 채우고 막에 중공사막을 설치시킴으로써 쉽게 달성되는 상태이다. 그러나, 모듈레이션 후 중공사막의 내면, 즉 혈액 면만을 물로 채우거나, 반대로 중공사막의 외면, 즉 소와 투석물 면만을 물로 채우으로써 달성될 수도 있다. 한편, 모듈 내의 중공사막의 양면 또는 한 면을 물로 채운 후 물을 배출시키는 것은 충분하며; 중공사막의 표면에 흡수된 물은 충분하고, 막 내의 PVP의 수분 함유 결 상태는 변화하지 않으며 중공사막은 물에 침지된 것과 실질적으로 동일한 상태에 있게 된다. 포화 수분 함량 이하이면, 가교 결합 상태가 불안정해지고 가교-결합도 조절이 불가능해지므로 주의해야 한다.

본 발명에서 언급한 부분적 불용성 상태를 유발시키기 위해, 필요한 범위 내에서 가교 결합도를 조절할 필요가 있다. 가교 결합도는: 가교 결합 동안 가교 결합 억제제가 충분한 양 공존하도록 함으로써 조절된다. 가교 결합 억제제로서 예를 들면, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 이황화나트륨 및 탄산나트륨이 용해된 수용액 등이 사용된다. 그러나, 이들은 단독으로 사용될 필요는 없으며 물 이상의 혼합물로 사용될 수 있다. 예를 들면, 중공사막은 보물 속으로 혼입되며, 이 황화나트륨 100 내지 1,000ppm 내지 탄산나트륨 50 내지 500ppm이 용해된 수용액으로 채워지고  $\gamma$ -선으로 조사된다.  $\gamma$ -선의 양은 복작하는 가교-결합 정도를 고려하여 적절히 정한다; 그러나, 10kGy 내지 100kGy 범위가 바람직하다.

본 발명에서 언급한 수용성 PVP 양은 가교 결합에 의해 불용성화되지 않는 막 내의 PVP 양이며 다음과 같이 측정된다. 즉, 중공사막은 N-메틸-2-피롤리돈에 완전 용해된다. 이어서, 상기 중합체 용액에 물을 첨가시켜 폴리술폰형 중합체를 침전시킨다. 이것을 방지한 후, 형성된 부유물 중의 PVP 함량을 액체 크로마토그래피로 측정한다.

중공사막의 혈액 적합성에 대한 중요 인자는 혈액과 접촉하는 막 표면의 친수성이며, PVP-함유 폴리술폰형 중공사막에서, 막 내부 표면의 PVP 농도는 중요하다. 표면 PVP 농도가 너무 낮으면, 막 표면은 소수성을 나타내고 인형질 단백질들을 흡수하기 쉬워지며 혈액응고를 쉽게 유발한다. 즉 막의 혈액 적합성이 떨어지게 된다. 반대로 표면 PVP 농도가 너무 높으면, 혈액 등으로 용출된 PVP 양이 증가되어 본 발명의 목적 및 용도에 바람직하지 못한 결과를 낳게 된다. 따라서 본 발명에서 표면 PVP 농도는 30 내지 45%, 바람직하게는 33% 내지 40% 범위이다.

중공사막의 내부 표면 상의 PVP 농도는 화학 분석용 X-선 전자 분광기(ESCA)로 측정된다. 즉, 중공사막 내부 표면의 ESCA 측정은 다음과 같다: 시료를 양면 테이프 위에 배열하고 나서, 칼로 섬유 축 방향으로 절단하여 펼쳐서 중공사막 내부가 표면이 되게 한 후, 펼쳐진 시료를 배열하고 이어서 통상적인 방법으로 측정한다. 즉, C1s, O1s, N1s 및 S2p 스펙트라의 중합 강도로부터, 장치에 부착된 상대 강도 인자를 사용하여 질소의 표면 농도(A) 및 황의 표면 농도(B)를 측정하며 표면 PVP 농도는 하기 방정식으로부터 계산된다:

$$\text{표면 PVP 농도} = A \times 100 / (A \times 111 + B \times 442).$$

본 발명에서, 상기에서 언급한 가교 결합으로 PVP일부를 불용성화시킴으로써, 중공사막으로부터의 용출을 억제한다. 본 발명은 특히 중공사막 내부의 PVP 용출을 억제한다는 점을 특징으로 한다. 본 발명의 보다 바람직한 실시태양에서, 중공사막의 내면을 40% 알코올 수용액으로 순환 추출시킬 때, 용출된 폴리비닐 피롤리돈의 양은 막 단위  $\text{m}^2$  당 0.5mg 이하이다. 특히, 중공사막이 모폴 내로 혼입되고 40% 에탄올 수용액은 37°C에서 4시간 동안 중공사막의 내면, 즉 혈액 면 상으로 순환시킬 때, 용출된 PVP 양은 막 단위  $\text{m}^2$  당 0.5mg 이하이다. 추출 매체로써, 37°C의 혈액이 적절하다. 그러나, 친수성의 고 중합체의 양이 너무 적고 억제 물질의 양이 너무 많기 때문에 추출된 PVP의 정량적 측정이 어렵다. 또한, 추출 매체로써, 묽도 역시 추출 용량이 부족하며 그로 인해 추출된 PVP의 정량적 측정이 어렵다. 40% 에탄올 수용액이 추출 매체로써 적절하다.

본 발명의 혈액 정제를 폴리술폰형 중공사막은 하기에서 서술하는 것처럼 건조 및 습윤 형 방사 방법으로 제조된다. 방사 직후 막에는, (a) 폴리술폰형 중합체 입자 중에 존재하며 물-세척 또는 염수-세척과 같은 처리에 의해 쉽게 제거되는 PVP, (b) 폴리술폰형 중합체 입자에 약하게 혼입되어 있고 수-세척이나 염수-세척과 같은 처리에 의해 위험하게 제거되거나 용출될 수 있는 PVP 및 (c) 폴리술폰형 중합체 입자에 혼입되고 추출에 의해 제거되지 않는 PVP가 존재한다고 생각된다. 통상적인 기술로, 비록 (a) 형 PVP는 세척 분리될 수 있으나 (b) 형 PVP가 충분히 제거되지 않기 때문에 불용성화되지 않은 PVP가 사용 중에 막으로부터 점차로 용출된다고 여겨진다. 본 발명에서, 막으로부터 용출된 PVP의 양을 줄이기 위해, (b) 형 PVP를 가능한 한 많이 세척 분리하는 방법을 제시한다.

본 발명에서, PVP 추출 및 제거를 위한 제1 세척법으로는 폴리술폰형 중합체에 대한 우수 용매 및 염동 용매의 혼합 용매로 막 형성 과정을 거친 폴리술폰형 중공사막을 세척하는 방법이 있다. 물론, 상기 혼합 용매는 폴리술폰형 중합체가 용해되지 않고 불용성화된 PVP가 용해되는 범위로 혼합 비율을 정하게 된다. 상기 혼합 용매는 폴리술폰형 중합체 입자의 팽윤을 유발시켜 폴리술폰형 중합체 입자 및 밀집중 내부로부터 PVP를 추출하고, 막 표면 중 속의 폴리술폰형 중합체를 연화시키며 PVP의 흐름-분산성을 증가시키는 등으로 막 내부를 정제할 수 있으며 결과적으로 용출을 억제할 수 있다고 생각된다.

제1 세척법에 사용된 폴리술폰형 중합체용 우수 용매로는 디메틸아세트아마이드(이하 DMAC와 함), N-메틸-2-피롤리

돈, 디메틸 술폰(DMSO) 및(또는) 디메틸포름아미드 등을 볼 수 있으며 이들은 단독으로 또는 혼합하여 사용될 수 있다. 이들 중 바람직하게는 DMAC 및(또는) DMSO가 사용된다. 더우기, 폴리술포형 중합체용 열등 용매로는 물, 이소프로필 알코올, 에탄올, 프로필프로필렌 글리콜, 테트라에틸렌 글리콜 등을 볼 수 있으며, 이들 중에서, 바람직하게는 물이 사용된다. 용매의 종류 및 처리 온도에 따라 조건이 변화하므로 폴리술포형 중합체용 우수 용매와 열등 용매 사이의 혼합비는 명확히 결정되지 않는다; 그러나, 폴리술포형 중합체용 우수 용매는 30 내지 95 중량% 비로 사용하는 것이 바람직하다. 예를 들면 DMAC 수용액 30 내지 60 중량%, N-메틸피롤리돈 수용액 30 내지 60 중량%, DMSO 수용액 50 내지 95 중량% 등을 사용한다. 더우기, 폴리술포형 중합체용 우수 용매 및 열등 용매 각각을 언제나 단독으로 사용할 필요는 없으며 적어도 두개의 우수 용매 혼합물을 적어도 두개의 열등 용매의 혼합물과 혼합시킨 혼합 용액이 사용될 수 있다.

처리 온도는 어떤 온도도 가능하다; 그러나, 폴리술포형 중합체용 우수 용매의 수용액이 사용되면, 물의 비점 보다 높은 저리 온도가 실시를 위해 바람직하다; 10 내지 98°C 범위가 바람직하고; 30 내지 98°C 범위가 보다 바람직하며 50 내지 95°C 범위가 가장 바람직하다.

본 발명에서, 제2 세척법으로는 알코올 용매로 막 형성 과정을 거친 폴리술포형 중합사막을 세척하는 방법이 있다. 막을 형성하는 폴리술포형 중합체 입자를 팽윤시키고, 이로 인해 약하게 혼입된 PVP가 쉽게 이탈되며 동시에 PVP의 분산 속도가 커지게 된다. 그러므로, 물 세척 또는 열수 세척 처리에 의해 제거되기 어려운 PVP가 세척 분리된다고 생각된다. 처리 온도는 특히 제한되지 않는다; 그러나, 고온이 바람직하다. 또한, 처리 온도가 너무 높으면, 막 구조의 변화가 유발되고 막 성능이 변화되므로 본 발명에서는 130 내지 160°C의 세척 온도가 바람직하다. 바람직하게는 135 내지 155°C이며, 보다 바람직하게는 140 내지 150°C이다.

본 발명에 사용될 수 있는 알코올 용매는 PVP용 우수 용매이며, 폴리술포형 중합체에서 팽윤 활성을 갖는 모든 것들이 언급된다; 그러나, 실시 및 장치를 간단히 한다는 측면에서, 130°C 이하의 비점 또는 분해점을 갖는 알코올 용매가 바람직하다. 이 중, 바람직하게는 글리세린이 사용된다. 알코올 용매 중의 용 함량이 작으면 작을수록 좋으며 용 함량은 바람직하게는 5% 이하, 보다 바람직하게는 0.5% 이하이다.

제1 및 제2 세척법 모두에서, 이들 세척 과정 전에 폴리술포형 중합사막을 수 세척 또는 열수 세척을 하여 쉽게 제거 가능한 PVP 일부 및 중합체 용액을 용매 일부를 미리 제거할 필요는 없다. 그 보다, 중합체 용액을 용매가 잔존한 경우, 막이 팽윤 상태가 되며 그로인해 폴리술포형 중합체 사이의 간극 내에 침투한 PVP 추출이 가속화되는 효과를 기대할 수 있다.

제1 및 제2 세척 방법에 대한 구체적인 과정을 하기 과정으로 기술할 수 있다:

(1) 세척 용액으로 충전될 때, 임의 온도에서 막 가열하기. (2) 예정 온도로 조절된 세척 용액에 막 침지시키기. (3) 막을 예정 온도로 조절된 세척 용액에 샤워하기. (4) 막을 예정된 온도로 조절된 세척 용액 내에서 불어다니다록 방지하기. 이들 방법 중 어느 것에 의해서도, 세척은 가능하며 요컨대 막 형성 과정을 거친 폴리술포형 중합사막이 예정된 온도로 조절된 세척 용액과 충분히 접촉하는 것으로 충분하다.

처리 시간은 처리 방법에 따라 변하며 배치식 과정인 방법 (1) 내지 (3)에서는, 바람직하게는 10분 이상, 보다 바람직하게는 30분 이상이다. 더우기, 연속 과정인 방법 (4)에서, 잔류 시간은 15초 이상일 필요가 있으며 20초 이상의 잔류 시간이 보다 바람직하다. 물론, 상기 처리 후 수 세척 및(또는) 열수 세척으로 사용된 용매를 세척 분리하는 것이 바람직하다. 주사 전자 현미경으로 본 발명의 혈액 정제 폴리술포형 중합사막의 내부 표면을 관찰하면, 섬유상 폴리술포형 중합체(소위 피브릴)가 중합사막 방향으로 함께 이루어져 배열되어 있으며, 피브릴 사이에 드물게 간극이 존재하는 구조가 발견된다.



이하에서 서술되는 것처럼, 막 형성을 위한 몇몇 조건 하에서, 테어링 (tearing)에 의해 피브릴이 분리되고 피브릴 사이의 간극이 아주 넓어지게 된다. 이런 내부 표면을 갖는 중공사막은 표면의 매끄러움이 손실되어 이로 인해 열역학적 성이 떨어지게 되며 동시에 용질 분자의 제거능 역시 불리한 영향을 받게 된다. 그러므로, 본 발명의 중공사막은 내부 표면 상에 0.8μm 이상의 인열된 간극은 없는 것이 바람직하다.

용질 분자의 스크리닝은 용질 분자의 크기 및 막 공극 크기에 따라 측정된다. 즉, 막 공극 지름보다 작은 용질 분자는 막을 투과할 수 있으나, 막 공극 지름보다 큰 용질 분자는 투과할 수 없다. 이런 원리에 의해, 용질 분자의 스크리닝이 유발된다. 그러나, 막 횡단면에서 구조가 균일하지 않고 공극 지름이 막 횡단면에서 상이한 막의 경우, 막 횡단면에서 공극 지름이 가장 작은 곳, 즉 본 발명에서 언급된 선택적 분리 층에서 스크리닝이 유발된다. 일반적으로, 막 공극 지름은 중합체 부분이 밀집한 구조를 갖는 곳이 제일 작으므로, 막 횡단면의 투과 전자 현미경 상에 기초하여 본 발명에서 언급한 선택적 분리 층을 구별할 수 있다. 즉, 중합체 일부가 차지한 비율(중합체 영역 퍼센트)은 막 단면의 투과 전자 현미경 상을 일정 폭으로 분할하고 이것을 상 분석함으로써 측정된다. 이러한 작업은 중공사막의 내면으로부터 중공사막 외면의 막 두께 방향으로 행해지며, 이로 인해, 중공사막의 단면적 방향의 systemization 퍼센트 분포가 명확해진다. 공극 지름 분포가 막 벽에 존재하기 때문에, 본 발명에서, 두께 방향으로 0.5 내지 1.0μm의 상 분석 폭으로 막 벽을 상 분석하여 얻어진 조직화 퍼센트가 최고 조직화 퍼센트로부터 30% 이하의 범위로 떨어진 막 벽 부분을 선택적 분리 층이라고 정의하고 1:1의 두께를 측정한다.

막의 분석성은 다중 구조 모델을 사용하여 설명된다. 즉, 막을 막 표면에 평행하게 잘라(따라서, 막 단면에 수직으로) 형성된 많은 층이 라미네이트된 구조를 상상해 보라. 용질 분자는 각 층에서 스크리닝되며 일반적으로 단단계 여과는 막에 의해 영향을 받는다고 생각된다. 평균 공극 지름은 층마다 상이하다; 그러나, 층 하나를 취하면, 그 층 내의 공극 지름은 분포를 가지므로, 평균 분자량이 가장 작은 층이 스크리닝 용질의 영향을 받을 뿐 아니라, 약간 더 큰 평균 공극 지름을 갖는 층이 다른 층을 투과한 보다 큰 용질 분자를 포집할 수 있다. 다시 말해, 층의 평균 공극 지름이 조금 더 클 때도 불구하고, 작은 평균 공극 지름을 갖는 층에서 보다 큰 지름을 갖는 공극을 통과한 용질 분자는 그 용질 분자보다 크기가 더 작은 공극에 의해 층분리 포집된다. 따라서, 가장 작은 크기에서 약간 큰 평균 공극 지름을 갖는 선택적 분리 층이 효과적이다.

분리 특성을 예민하게 하기 위해, 선택적 분리 층의 두께가 중요하다. 선택적 분리 층이 얇은 곳일 경우, 투과가 잘 되도록 불필요한 제거하기 위해 평균 공극 지름을 증가시키고자 할 때, 유용한 원형질 단백질인 알부민 투과가 쉬어진다. 이것은 선택적 분리 층에서 공극 지름 분포가 있기 때문인 것으로 생각되며, 평균 공극 지름이 증가할 때, 알부민이 통과하는 공극 수가 거기에 상응하게 커진다. 선택적 분리 층이 얇아지면, 공극 지름이 큰 부분으로부터 일단 누수된 알부민은 누수된 알부민을 잡기 위한 다른 선택적 분리 층이 없기 때문에 상기 막을 통과하게 된다. 또한, 방사 조건 등의 약간의 변동에 의한 영향 때문에 선택적 분리 층의 구조 손실이 야기되면, 고분자량 물질의 누수가 특히 현저해진다. 다른 한편, 선택적 분리층이 두꺼우면, 막 구조가 상대적으로 느슨해지더라도, 상기 두께가 큰 경우에 한하여 알부민 누수는 작으며, 즉, 분자량 분리 특성이 예민해진다. 이것은 막의 선택적 분리 층이 두꺼워지기 때문에, 알부민이 한 층을 통과했음에도 불구하고, 뒤의 다른 선택적 분리 층에 포집될 수 있고 결과적으로 알부민의 막 투과 확률이 낮아지게 되기 때문이다. 그러나, 선택적 분리 층이 너무 두꺼우면, 투과 저항성이 너무 커서 본 발명에서는 선택적 분리 층의 두께가 2μm 내지 15μm일 필요가 있게 된다. 또한, 바람직하게는 3μm 내지 12μm이며, 보다 바람직하게는 5μm 내지 10μm이다.

선택적 분리 층 위치는 중공사막의 내면 또는 단면적의 중간 부분 중 하나이거나 스크리닝 효과 측면에서 중공사막의 내면 및 외면 모두일 수 있다. 그러나, 일반적으로, 혈액이 중공사막의 내면으로 흐르게 되므로 막에서 공극 분류집의 원인이 되는 혈중 단백질이 막 속으로 삽입되는 것을 막기 위해, 본 발명에서는 선택적 분리 층이 중공사막의 내면에 있도록 하는 것이 바람직하다.

본 발명에서 혈액 정제를 폴리술폰형 중공사막의 막·형상에서, 지금까지 일반적으로 유용화된 알려진 건조 및 습윤 막 형성 기술이 있다. 즉, 무엇보다도, 폴리술폰형 중합체 및 PVP를 이들을 위한 일반적 용매에 용해시킴으로써 균일한 중합체 용액을 제조한다. 폴리술폰형 중합체 및 PVP가 용해되는 일반적 용매로서, 다양한 종류의 용매, 예를 들면 DM AC, DMSO, N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸포름아미드, 솔폴란, 다옥산 등 및 이들의 둘 이상의 액체 혼합물로 구성된 용매가 언급된다. 또한 공극 지름을 조절하기 위해, 물과 같은 첨가제를 중합체 용액에 첨가할 수 있다.

중합체 용액의 점도가 너무 낮으면, 큰 거대 공간(void)이 막 내부에 현저히 나타나게 된다. 그러나, 혈액 정제를 중공사막의 경우, 많은 상기의 거대 공간은 혈액 투석 동안 혈액 응고 발생을 용이하게 하므로 혈액 투석에 사용되는 중공사막에서는 거대 공간이 발견되지 않도록 하는 것이 바람직하다. 여기에 언급한 거대 공간은 중합체가 막에 존재하지 않으며 커다란 부분이 5μm 이상인 공간을 의미한다. 다른 한편, 중합체 용액의 점도가 너무 높으면, 방사구 현의 압력이 너무 높아지고 안정한 방사가 불가능해진다. 따라서, 본 발명에서, 중합체 용액의 점도는 1,500 내지 6,000mPa·s가 요구되며, 2,000 내지 4,000mPa·s가 바람직하다. 본 발명에서 언급한 점도는 막·형상 조건 하에서 방사구 온도와 동일 온도에서 중합체 용액을 회전식 점도계로 측정하여 얻은 값이다.

중합체 용액의 점도는 PVP 분자량, 중합체 용액 중의 폴리술폰형 중합체 및 PVP 농도, 중합체 용액의 온도 등에 달려 있으며, 모든 인자가 막 구조 형성에 강하게 영향을 끼친다. 본 발명에서, 사용되는 개시 물질을 적절히 선택하고 농도 및 온도 조건을 정함으로써, 중합체 용액의 점도를 상기에서 언급한 범위로 조절한다.

첨가된 폴리술폰형 중합체 수치의 양이 너무 작으면, 막 형성이 어려워지고 막 강도가 약해지며 반대로, 양이 너무 많으면 방사력이 약해지거나 공극 지름이 너무 작아지는 등의 현상이 야기된다; 그러므로 양은 15 내지 20 중량%가 바람직하며, 보다 바람직하게는 16 내지 19 중량%이다. 그러나, 첨가량이 반드시 상기 범위일 필요는 없으며 양은 목적하는 중공사막의 특성에 따라 이 범위보다 작거나 클 수 있다. 더우기, 다른 방사 조건을 변화시킴으로써 막 특성이 변화되기도 하기 때문에, 최적의 조합을 적절히 선택하는 것으로 충분하다.

PVP를 중합체 용액에 첨가하는 목적은 PVP를 중공사막에 잔류하도록 함으로써 막에 친수성을 부가하기 위해서이다. 따라서, 사용된 PVP의 분자량이 중요하다. 즉, PVP 분자량이 너무 작으면, PVP는 중합체 용액이 응집하는 동안 및 얻어진 중공사막을 세척하는 동안 막으로부터 쉽게 용출되므로 중공사막에 친수성을 부여하는 데 필요한 PVP를 중공사막에 보유시키기 위해서는, 보다 다량의 PVP를 중합체 용액에 첨가할 필요가 있게 된다. 이를 위해, 중공사막 중의 PVP 잔기를 증가시키기 위해서는 보다 큰 분자량이 바람직하며 하기 방정식으로 정의된 K값은 88 내지 95이며, 바람직하게는 89 내지 94이다:

방정식 1

$$K \propto \frac{\sqrt{300C \log Z + (C + 15C \log Z)^2} + 15C \log Z - C}{0.15C + 0.003C^2}$$

상기에서 Z는 농도 C 용액의 상대적 점도 비이며 C는 중량/부피 % 농도이다.

중공사막의 내부 표면에서, 중공의 액체와 중합체 용액의 접촉에 의해 갑작스런 응고가 유발되기 때문에, 중합체 용액

중의 폴리술폰형 중합체 및 PVP 사이의 상대적 양이 얻어진 중공사막의 내부 표면 상의 PVP 농도를 측정하는 데 매우 중요하며, 응집된 표면 상에 존재하는 폴리술폰형 중합체와 PVP의 절대적 양의 비가 내부 표면 농도에 반영된다. 중합체 용액 용액에서 PVP와 폴리술폰형 중합체의 중량비가 너무 작으면, 표면 PVP 농도는 증가하지 않는다. 더우기, PVP와 폴리술폰형 중합체의 중량비가 너무 커면, 막의 강도가 약아지며 막으로부터 용출된 PVP의 양은 무시하기가 불가능하다. 그러므로, 적어도 필요한 강도를 유지하고 중공사막의 내부 표면의 PVP 농도를 30% 내지 40%로 조절하기 위해, 중합체 용액 중의 PVP와 폴리술폰형 중합체의 중량비를 0.25 내지 0.5, 바람직하게는 0.3 내지 0.48 및 보다 바람직하게는 0.35 내지 0.45로 조절할 필요가 있다.

본 발명에서, 물 또는 주성분으로 물을 포함하는 용고 용액이 증공 속 액체로 사용될 수 있으며, 목적하는 중공사막의 막 성능에 따라 그의 조성을 등을 결정하는 것으로 충분하며, 비록 전체적으로 결정되지 않아도, 일반적으로 바람직하게는 중합체 용액에 사용된 용매와 물의 혼합 용액이 사용된다. 예를 들면 DMAC 수용액 등이 0 내지 60 중량% 사용될 수 있으며, 특히 바람직하게는 DMAC 수용액 0 내지 50 중량%가 사용된다.

중공사막은 튜브 인 오리피스(tube in orifice) 형 이중 방사 노즐로부터 중합체 용액을 응집하기 위해 상기 언급한 중합체 용액 및 증공 속 액체를 공기 증으로 압출시키고, 압출물이 20 내지 80cm 길이의 공극에서 돌아다니도록 방치한 후, 이것을 응고시키기 위해 방사 노즐 하에 놓여진 주 성분으로 물을 포함하는 용고용 수조에 이것을 침지시킨 후 응고된 제품을 권취(winding up)함으로써 제조된다.

본 발명에서 언급한 드래프트 비는 중합체 용액이 튜브 인-오리피스 형 이중 방사 노즐의 순환 슬릿 노즐로부터 압출된 때, 중공사막의 권취 속도와 선형 압출 속도의 비이며, 권취 속도는 중합체 용액의 선형 압출 속도도 나눌으로써 얻어지는 값이다. 드래프트 비율이 작은 경우, 방사구의 슬릿 폭도 그 만큼 좁게 할 필요가 있다. 혈액 성체를 중공사막의 경우, 보통 사용된 막 두께의 범위는 20 내지 60μm이다. 그러므로, 드래프트 비율이 작은 경우, 방사 속도의 증가에 의해 중합체 용액의 선형 압출 속도가 증가되며, 방사구에서 압력 손실이 커지므로 방사는 불안정해지기 쉽다. 또한 중합체 용액의 압출 불균일이 유발되므로 막 구조가 파괴되고 물-투과성 및 용질-투과성의 변화가 커지게 된다. 더우기, 슬릿 폭이 작기 때문에, 방사구의 정렬이 어려워지며, 방사구의 공지 제조가 어려워지고, 그로인해 비율이 상승되는 상의 문제가 지적된다. 반대로, 방사 드래프트 비가 너무 높으면, 즉 방사구로부터의 중합체 용액의 선형 압출 속도에 비해 권취 속도가 너무 높으면, 방사구 하에서 직접, 응집으로 중공사막의 내부 표면을 강하게 유도함으로써 인하여 막 내부 표면의 밀집 층이 인열된 패턴을 형성하고 복히 큰 지름을 갖는 구멍이 형성되는 경향이 있으며 유용한 단면적인 일부만이 누수되는 문제가 발생한다. 이러한 문제는 중합체 용액의 조성을 변화시키고 중합체 용액의 온도를 상승시키는 등의 방법으로 중합체 용액의 점도를 낮게 유지시킴으로써 어느 정도 향상될 수 있으나 충분하지는 않다. 따라서, 본 발명에서, 드래프트 비가 1.1 내지 1.9의 범위일 필요가 있으며 1.1 내지 1.5 범위가 바람직하다.

더우기, 본 발명에서 언급한 중합체 용액의 선형 압출 속도는 중합체 용액이 방사 과정에서 방사구로부터 압출된 때의 선형 속도이며 단위 시간당 압출된 중합체 용액의 유속을 중합체 용액이 압출되는 방사구의 단면적으로 나누어 얻어지는 값이다. 중합체 용액의 선형 압출 속도가 증가하면, 중합체 용액의 압출 불균일이 커지게 되고 막 구조의 불균형을 유발하며 그로인해 큰 공극 지름을 갖는 공극이 형성되어 일부만이 누수되는 경우가 된다. 본 발명에서, 중합체 용액의 선형 압출 속도는 90m/분 이하일 필요가 있으며 바람직하게는 70m/분 이하이며, 보다 바람직하게는 60m/분 이하이다. 중합체 용액의 선형 압출 속도의 특정 최소 한도는 없으나, 중합체 용액의 선형 압출 속도가 너무 낮으면, 중합체 용액의 압출이 불안정해지므로 최소한 10m/분인 것이 바람직하다.

본 발명에서, 선택적 분리 증의 문제는 하기에서 보여진 것처럼 막 형성이 다양한 조건에 의해 좌우된다. 무엇보다, 증공 속 액체의 종류 및 농도가 중요하며, 증공 속 액체의 용해 농도가 증가하면, 응집력이 약해지고 이로 인해 응고가 전진히 진행된다. 결과적으로, 어떠한 밀집된 응집 구조도 형성되지 않으며 선택적 분리 증은 형성된 구조가 된다. 둘째, 중합체 용액의 점도가 중요하며, 점도가 높으면, 응고하는 동안 폴리술폰형 중합체의 용적임이 억제될 수 있으며 점도

가 높일 조건보다 낮은 때에도 선택적 분리 층은 보다 두꺼워진다. 중합체 용액의 점도는 전수성 중합체의 분자량, 중합체 용액 중의 폴리솔론형 중합체 및 전수성 중합체의 농도, 중합체 용액의 온도 등에 좌우되며 상기 어떤 인자도 선택적 분리 층 형성에 강하게 영향을 준다. 더우기, 드래프트 비 역시 중요한 인자이며 선택적 분리 층을 두껍게 유지하기 위해 드래프트 비를 증가시키는 것이 보다 바람직하다. 지금까지에 더하여, 선택적 분리 층 형성에 영향을 주는 인자로는 방사구와 응고 수조 사이의 공간 부분 길이, 방사구 크기, 응고 수조의 온도 및 조성물, 방사 속도, 중합체 용액에 사용된 용매 등이 있으며 이들은 용질 투과성, 목적 등과의 균형을 고려하여 적절히 정할 필요가 있다.

상기에서 언급한 것처럼 방사되고 권취된 중공사막은 공지 방법으로 후 처리된다. 즉, 용매 및 광량의 PVP는 열수 등으로 세척하여 제거되며, 필요하다면, 중공사막에 글리세린을 투입할 수 있으며, 이어서 건열로 건조시킨다. 또한, 중공사막의 권취 후 처리하는 방법 대신 열수 등으로 세척하고 건열로 건조시킨 후, 권취를 유발시키는 방법도 본 발명의 범주에 속하며 특히 본 발명의 중요한 실시태양에서는 방사구로부터의 선형 압출 속도가 90m/분 이하인 조건 하에서 중합체 용액의 점도를 1,500 내지 6,000mPa·s로 조절하고 드래프트 비를 1.1 내지 1.9 이하로 조절하도록 한다.

본 발명은 실시예와 비교 실시예를 사용하여 아래에서 자세히 설명하고 있다; 그러나, 본 발명은 이에 국한되는 것은 아니다.

본 발명에서, 물 부피상 및 스크리닝 계수는 다음과 같이 측정되는 것들이다. 즉 건조된 폴리솔론형 선택적 투과성 중공사막 100개로 이루어진 소도발(유주 길이: 25cm)은 어셈블링(assembling)에 의해 형성된 후 200mmHg의 압력 조건 하에서 호프법에 의해 ml/Hr/ml/mmHg 단위로 물 침투성을 측정한다. 이어서,  $\beta_2$ -Mg 및 알루미늄의 스크리닝 계수를 측정하기 위해 패지 원형질을 사용했다.

섬유질 강도에 대하여, 오리엔텍(ORIENTEC) 사로부터 텐실론(TENSILON) (RTC 1210)을 사용하여 인입될 때까지 중공사막을 연신했으며 이때 필요한 최대 부하를 강도로 사용했다.

#### < 실시예 1

폴리솔론 수치(아모코 퍼포먼스 프러덕트 사로부터 제조된 P 1700) 17 중량비, 폴리비닐 피롤리론(마스프 사로부터 제조된 K 92) 7 중량비 및 DMAC 76 중량비로 이루어진 균일 중합체 용액을 제조했다. 이 중합체 용액의 점도는 65℃에서 3,400mPa·s였다. 이 중합체 용액을 65℃로 유지하면서, 15 중량% 농도의 DMAC 수용액으로 구성된 중공속 액체와 함께 59.5μm의 슬릿 폭을 갖는 순환 노즐로부터 압출시키고, 노즐보다 60cm 낮게 위치된 55℃ 물에 침지시킨 후 70m/분의 속도로 권취했다. 건조된 중공사막의 두께가 45μm가 되도록 압출된 중합체 용액의 양을 조절했기 때문에, 중합체 용액의 선형 압출 속도는 49.3m/분이었으며 드래프트 비는 1.42이었다. 형성된 중공사막 다발을 냉각고 나서, 85℃로 가열된 40 중량% DMAC 수용액으로 80분 동안 샤워를 행하였다. 이후, 90℃에서 열수로 세척한 후 글리세린을 여기에 부 착시키기 위해 20% 글리세린 수용액에 침지시켰다. 이어서, 75℃에서 11시간 동안 열풍 건조하였다. 이후, 중공사막을 이황화나트륨 600ppm 및 탄산나트륨 300ppm이 용해된 수용액에 침지시킨 후 25kGy γ선으로 조사하여 폴리솔론형 열역학적 안정성을 얻었다. 형성된 중공사막을 수성 산산화 오스뮴으로 건조시키고, 탈수시킨 후 에폭시 수지에 삽입시켜 경화 후, 초마이크로토를 이용하여 약 60nm의 초박편으로 형성하며, 이후, TEM(JEM 2000FX) 관찰을 행하였다. 얻어진 TEM 상을 사용하여, 상 분석 기구(아사히 화학 공업 주식회사에 의해 제조된 IP 1000)를 사용하여 중공사막의 내부 표면으로부터 외부 표면 방향으로 0.7μm 각도로 조직화 퍼센트를 측정했다. 막의 측정 결과 및 계산 결과는 표1에 나타나 있다. 더우기, 상기 막의 내부 표면 상온 도 1a 및 1b에 나타나 있다. 인입된 구조는 발견되지 않았으며 매끈한 표면을 발견되었다.

#### < 실시예 2

85℃의 40% DMAC 수용액으로 80분간의 샤워하는 대신 130℃의 글리세린으로 3시간 동안의 샤워로 중공사막의 추출 및 세척을 행하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로, 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막을 얻었다. 얻어진 결과는 표 1에 나타나있다.

#### < 실시예 3

85℃의 40% DMAC 수용액으로 80분간의 샤워로 추출 및 세척을 행하지 않는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로, 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막을 얻었다. 얻어진 결과는 표 1에 나타나있다

#### < 실시예 4

폴리술폰 수지 17 중량비(아모코 퍼포먼스 프러덕트 사로부터 제조된 P-1700), 폴리비닐 피롤리돈 7 중량비(바스프 사로부터 제조된 K-89) 및 DMAC 76 중량비로 구성된 균일 중합체 용액을 제조하였다. 이러한 중합체 용액의 점도는 80℃에서 1,650mPa·s였다. 상기 중합체 용액을 80℃로 유지하면서, 15 중량% 농도의 DMAC 수용액으로 구성된 중공 속 용액으로 59.5μm의 슬릿 폭을 갖는 순환 노즐로부터 압출시킨 후, 노즐보다 60cm 낮게 위치된 55℃ 물에 침지시키고 이후 70m/분의 속도로 권취했다. 이후, 실시예 1과 동일한 과정으로, 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막을 얻었다. 얻어진 결과는 표 1에 나타나있다.

#### < 실시예 5

폴리술폰 수지 16 중량비(아모코 퍼포먼스 프러덕트 사로부터 제조된 P-1700), 폴리비닐 피롤리돈 7.8 중량비(바스프 사로부터 제조된 K-89) 및 DMAC 76.2 중량비로 구성된 균일 중합체 용액을 제조하였다. 이러한 중합체 용액의 점도는 70℃에서 2,500mPa·s였다. 이 중합체 용액을 70℃로 유지하면서, 15 중량% 농도의 DMAC 수용액으로 구성된 중공 속 액체와 함께 59.5μm의 슬릿 폭을 갖는 순환 노즐로부터 압출시킨 후, 노즐보다 60cm 낮게 위치된 55℃ 물에 침지시키고 이후 70m/분의 속도로 권취했다. 이후, 실시예 1과 동일한 과정으로, 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막을 얻었다. 얻어진 결과는 표 1에 나타나있다.

#### < 실시예 6

폴리술폰 수지 17 중량비(아모코 퍼포먼스 프러덕트 사로부터 제조된 P-1700), 폴리비닐 피롤리돈 5.5 중량비(바스프 사로부터 제조된 K-92) 및 DMAC 78.5 중량비로 구성된 균일 중합체 용액을 제조하였다. 이러한 중합체 용액의 점도는 50℃에서 2,400mPa·s였다. 상기 용액을 50℃로 유지하면서, 15 중량% 농도의 DMAC 수용액으로 구성된 중공 속 액체와 함께 59.5μm의 슬릿 폭을 갖는 순환 노즐로부터 압출시킨 후, 노즐보다 60cm 낮게 위치된 55℃ 물에 침지시키고 이후 70m/분의 속도로 권취했다. 이후, 실시예 1과 동일한 과정으로, 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막을 얻었다. 얻어진 결과는 표 1에 나타나있다.

#### < 실시예 7

폴리술폰 수지 17 중량비(아모코 퍼포먼스 프러덕트 사로부터 제조된 P-1700), 폴리비닐 피롤리돈 6.3 중량비(바스프 사로부터 제조된 K-89) 및 DMAC 76.7 중량비로 구성된 균일 중합체 용액을 제조하였다. 이러한 중합체 용액의 점도는 55℃에서 2,820mPa·s였다. 상기 용액을 55℃로 유지하면서, 15 중량% 농도의 DMAC 수용액으로 구성된 중공 속 액체와 함께 59.5μm의 슬릿 폭을 갖는 순환 노즐로부터 압출한 후, 노즐보다 60cm 낮게 위치된 55℃ 물에 침지시키고 이후 70m/분의 속도로 권취했다. 이후, 실시예 1과 동일한 과정으로, 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막을 얻었다.

다. 얻어진 결과는 표1에 나타나있다.

#### < 실시예 8

85℃로 가열된 DMAC 수용액 40 중량%의 80분 동안의 샤워대신 60℃의 에탄올로 60분 동안의 샤워로 치환되는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일 과정으로 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막을 얻었다. 얻어진 결과는 표1에 나타나있다.

#### < 실시예 9

중합체 용액을 15 중량% 농도의 DMAC 수용액으로 구성된 증공 속 용액과 함께 59.5μ m 슬릿 폭을 갖는 순환 노즐 대신 85μ m 슬릿 폭을 갖는 순환 노즐로부터 압출시키는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 과정으로, 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막을 얻었다. 얻어진 결과는 표1에 나타나 있다. 더우기, 이때, 중합체 용액의 선형 압출 속도는 36.9m/분이며 드래프트 비는 1.90이었다.

#### < 비교 실시예 1

25kGy γ 선으로 조사가 행하여지지 않는 것을 제외하고는 실시예 6과 동일 과정으로, 혈액 투석용 폴리술폰형 중공사막을 얻었다. 얻어진 결과는 표1에 나타나있다.

#### < 비교 실시예 2

중공사막을 이황화나트륨 600ppm 및 탄산나트륨 300ppm이 용해된 수용액 대신 물에 침지시키는 것 및 50kGy γ 선으로 조사가 행하여진다는 것을 제외하고는 실시예 6과 동일 과정으로 혈액 투석용 폴리술폰형 중공사막을 얻었다. 얻어진 결과는 표1에 나타나있다.

#### < 비교 실시예 3

중합체 용액을 15 중량% 농도의 DMAC 수용액으로 구성된 증공 속 액체와 함께 59.5μ m의 슬릿 폭을 갖는 순환 노즐 대신 125μ m의 슬릿 폭을 갖는 순환 노즐로부터 압출시키는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일 과정으로, 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막을 얻었다. 얻어진 결과는 표1에 나타나 있다. 더우기, 이때 드래프트 비는 3.2였다. 상기 막의 내부 표면은 드래프트가 작기 때문에 인열된 구조를 하고 있으며 그 상태는 도 2a 및 2b에 나타나 있다.

#### < 비교 실시예 4

중합체 용액을 15 중량% 농도의 DMAC 수용액으로 구성된 증공 속 액체와 함께 59.5μ m의 슬릿 폭을 갖는 순환 노즐 대신 50μ m의 슬릿 폭을 갖는 순환 노즐로부터 압출시키는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일 과정으로, 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막을 얻었다. 얻어진 결과는 표1에 나타나 있다. 더우기, 이때 드래프트 비는 1.0였다. 상기 막의 내부 표면은 드래프트가 작기 때문에 인열된 것과 같은 구조를 갖지 않는다; 그러나 중합체 용액의 압출 불균일때문인 것같은 영향으로 구조 불균형이 발견된다. 그 상태는 도 3a 및 3b에 나타나 있다.

#### < 비교 실시예 5

폴리술폰 수지 17 중량비(아모코 퍼포먼스 프리덕트 사로부터 제조된 P-1700), 폴리비닐 피롤리돈 3.5 중량비(마쓰프 사로부터 제조된 K-92) 및 DMAC 79.5 중량비로 구성된 균일 중합체 용액을 제조하였다. 이러한 중합체 용액의 점도는 50℃에서 1,250mPa·s였다. 상기 용액을 50℃로 유지하면서, 15 중량% 농도의 DMAC 수용액으로 구성된 증공 속 액체와 함께 59.5μ m의 슬릿 폭을 갖는 순환 노즐로부터 압출하며 노즐보다 60cm 낮게 위치한 55℃ 물에 위치

시키고 이후 70m/분의 속도로 권취했다. 이후, 실시예 1과 동일한 과정으로, 혈액 정제를 폴리술폰형 증공사막을 얻었다. 얻어진 결과는 표1에 나타나있다.

#### < 비교 실시예 6

폴리술폰 수지 16 중량비(아보코 퍼포먼스 프리덕트 사로부터 제조된 P-1700), 폴리비닐 피롤리돈 9 중량비(바스프 사로부터 제조된 K-92) 및 DMAC 75 중량비로 구성된 균일 중합체 용액을 제조하였다. 이러한 중합체 용액의 점도는 70℃에서 3,010mPa·s였다. 상기 용액을 70℃로 유지하면서, 15 중량% 농도의 DMAC 수용액으로 구성된 증공 속액체와 함께 59.5μm의 슬릿 폭을 갖는 순환 노즐로부터 압출하며 노즐보다 60cm 낮게 위치된 55℃ 물에 침지시키고 이후 70m/분의 속도로 권취했다. 이후, 실시예 1과 동일한 과정으로, 혈액 정제를 폴리술폰형 증공사막을 얻었다. 얻어진 막은 부드럽고 강도는 낮으며 접촉시 부서지기 쉬운 용출된 PVP를 측정하거나 성능을 계산하는 것은 불가능했다.

#### < 비교 실시예 7

폴리술폰 수지 18 중량비(아보코 퍼포먼스 프리덕트 사로부터 제조된 P-1700), 폴리비닐 피롤리돈 6.9 중량비(바스프 사로부터 제조된 K-92) 및 DMAC 75.1 중량비로 구성된 균일 중합체 용액을 제조하였다. 이러한 중합체 용액의 점도는 55℃에서 7,210mPa·s였다. 상기 용액을 55℃로 유지하면서, 15 중량% 농도의 DMAC 수용액으로 구성된 증공 속액체와 함께 59.5μm의 슬릿 폭을 갖는 순환 노즐로부터 압출한 후, 노즐보다 60cm 낮게 위치된 55℃ 물에 침지시키고 이후 70m/분의 속도로 권취했다. 그러나, 섬유 절단이 중합체 용액의 높은 점도때문일 것임에도 불구하고 방사 과정 동안 여러 번 섬유 절단이 유발되며 공지된 막에 대하여, 압출 실패로 인한 파동으로 얇은 막만이 형성되었으며 재산이 불가능했다.

#### < 비교 실시예 8

70m/분의 속도 대신 125m/분의 속도로 압출물을 권취하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일 과정으로 폴리술폰형 혈액 정제 막을 얻었다. 얻어진 결과는 표1에 나타나 있다. 이때, 우연히 중합체 용액의 선형 압출 속도는 91.2m/분이었고 드래프트 비는 1.37이었다. 선형 압출 속도가 너무 높고 이로 인해 방사하는 동안 섬유 절단이 가끔 유발되며 방사 동안 증공사의 단면적 모양이 편심화되기 때문에 상기 막을 포집할 수 없었다.

실시예 1 내지 9 및 비교 실시예 1 내지 5의 증공사막에 대해, 잔류 혈액의 계산을 행하였다. 즉, 16cm 길이의 증공사막 120개를 모뎀에 모으고 생리 식염수 20ml로 세척한 후, 연동 펌프를 통해 개의 경동맥으로부터 채취한 혈액을 증공사막에서 10분간 2ml/분의 유속으로 흐르게 했다. 혈액을 생리 식염수 5ml로 밀어낸 후, 모뎀을 분리하고 잔류 혈액의 점도를 계산했다. 결과적으로, 비교 실시예 2, 3 및 5의 증공사막에서, 잔류 혈액이 발견되었으나, 다른 비교 실시예 및 실시예의 증공사막에서는 잔류 혈액이 없거나, 단지 소량 뿐이었다.

#### 공업적 유용성

본 발명의 혈액 정제를 폴리술폰형 증공사막의 경우, 증공사막의 내부 표면, 즉 혈액 면으로부터 용출된 폴리비닐 피롤리돈의 양은 매우 적으며, 상기 증공사막은 혈액 적합성에서 탁월하며 분자량-분리성이 탁월하다. 본 발명은 장래 무시치료에 매우 중요한 임공 신장을 제공한다.

[표 1]

	막 속의 PV P 함량(%)	막 속의 수용성 PVP(%)	표면 PVP 함량(%)	용출된 PVP (*) (mg/m <sup>2</sup> )	인열 구조	선택적 분리 막(μm)	전류 밀도	장도( g/h)	물 투과 성(**)	스크리닝의 A B 계수(%)	스크리닝의 B C 계수(%)
실시예 1	7	11.4	38	0.25	없음	10.5	없음	17.1	210	0.003	0.64
실시예 2	7.1	11.7	38	0.26	없음	10.6	없음	17.2	205	0.003	0.64
실시예 3	8.9	13.4	39	1.01	없음	11.2	없음	17.1	175	0.002	0.55
실시예 4	5	13.8	35	0.27	없음	4.8	없음	19.2	287	0.004	0.68
실시예 5	8.1	11.9	44	0.25	없음	8.2	없음	16.3	165	0.004	0.61
실시예 6	4.5	17.3	30	0.41	없음	9.2	없음	19.8	514	0.005	0.7
실시예 7	5.5	14.2	33	0.3	없음	7.5	없음	19	222	0.002	0.68
실시예 8	8	12	37	0.9		10.2	없음	17.4	188	0.002	0.57
실시예 9	7.2	11.4	38	0.28		10.4	없음	17.2	222	0.003	0.65
비교 실 시예 1	4.8	89.6	31	2.2	없음	10.5	없음	17.2	229	0.003	0.63
비교 실 시예 2	4.8	0.42	31	0.1	없음	11.1	발견	17.2	209	0.003	0.67
비교 실 시예 3	7.4	10.8	37	0.25	발견	11.5	발견	17.7	255	0.01	0.69
비교 실 시예 4	7.3	11.1	38	0.28	없음	9.2	없음	17	245	0.009	0.68
비교 실 시예 5	3.2	6.3	24	0.95	없음	6.8	발견	21.2	702	0.011	0.85
비교 실 시예 6	8.9	17	47		-	-	-	11.7	-	-	-
비교 실 시예 7											
비교 실 시예 8											

(\*) 표에서, 용출된 PVP는 40% 에탄올이 증광사막 내부로 순환되었을 때 용출된 PVP양을 의미한다.

(\*\*) ml/Hr/m<sup>2</sup>/mmHg

" - " 는 측정이 불가능함을 의미한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

선택적 분리 층이 내부 표면에 존재하며 폴리비닐 피롤리돈을 포함하는 열역학 정제용 폴리술폰형 증광사막으로서, 상기 폴리비닐 피롤리돈은 1 내지 10 중량% 비로 함유되고 이 폴리비닐 피롤리돈의 5 내지 50 중량%가 수용성이며 증광사막의 내부 표면 상의 폴리비닐 피롤리돈의 농도가 30% 내지 45% 범위인 열역학 정제용 폴리술폰형 증광사막.



청구항 2.

제1항에 있어서, 중공사막의 내부 표면 상의 폴리비닐 피롤리돈의 농도가 33% 내지 40%인 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막.

청구항 3.

제1항에 있어서, 중공사막의 내면이 40% 알코올 수용액으로 순환 추출될 때 용출된 폴리비닐 피롤리돈 양이 막 면적  $m^2$  당 0.5mg 이하인 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막.

청구항 4.

제1항에 있어서, 중공사막의 내부 표면이 0.8 $\mu m$  크기 이상의 인열된 간극을 갖고 있지 않은 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막.

청구항 5.

제1항에 있어서, 선택적 분리 층의 두께가 2 내지 15 $\mu m$ 인 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막.

청구항 6.

폴리술폰형 중합체 15 내지 20 중량%를 포함하며 폴리비닐 피롤리돈 대 폴리술폰형 중합체의 중량비가 0.25 내지 0.5인 중합체 용액을 1,500 내지 6,000 $mPa \cdot s$ 의 점도에서 압출시키고 1.1 내지 1.9의 드래프트 비 및 90 $m/min$  이하의 선형 압출 속도에서 방사시키는 것을 포함하는, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막의 제조 방법.

청구항 7.

폴리술폰형 중합체 15 내지 20 중량%를 포함하며 폴리비닐 피롤리돈 대 폴리술폰형 중합체의 중량비가 0.25 내지 0.5인 중합체 용액을 사용하여 중공사막을 방사한 후 물리화학적 방법으로 상기 중공사막 중의 폴리비닐 피롤리돈 일부를 불용성화시키는 것을 포함하는, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막의 제조 방법.

청구항 8.

제7항에 있어서, 방사 후 중공사막이 적어도 포화된 수분 함량의 습윤 상태에 놓여 있고 이후  $\gamma$  선으로 조사하여 폴리비닐 피롤리돈의 일부를 불용성화하는 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막의 제조 방법.

청구항 9.

제7항에 있어서, 폴리비닐 피롤리돈의 일부를 불용성화하기 전에, 방사 후 중공사막을 폴리비닐 피롤리돈이 용해되어 있고 폴리술폰형 중합체를 우수 용매 및 염류 용매의 혼합 용매로 세척하여 폴리비닐 피롤리돈을 추출 제거하고 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막의 제조 방법.

청구항 10.

제9항에 있어서, 폴리술폰형 중합체를 우수 용매가 디메틸아세트아마이드 및(또는) 디메틸 술포사이드이며 폴리술폰형 중합체를 염류 용매가 묽은 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막의 제조 방법.

청구항 11.

제7항에 있어서, 폴리비닐 피롤리돈의 일부를 불용성화하기 전에, 방사 후 중공사막을 알코올 용매로 세척하여 폴리비닐 피롤리돈을 추출 제거하는 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막의 제조 방법.

청구항 12.

제11항에 있어서, 알코올 용매가 130℃ 내지 160℃의 끓리세던인 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막의 제조 방법.

청구항 13.

제6항에 있어서, 방사에 의해 얻어진 중공사막이 적어도 포화된 수분 함량의 습윤 상태에 놓여 있고 이후  $\gamma$ -선으로 조사하여 중공사막 내의 폴리비닐 피롤리돈의 일부를 불용성화하는 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막의 제조 방법.

청구항 14.

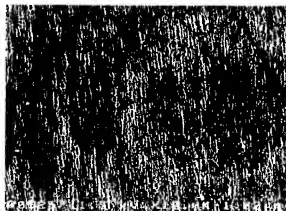
제13항에 있어서, 방사 후  $\gamma$ -선으로 조사하기 전에 중공사막을 폴리비닐 피롤리돈이 용해되어 있고 폴리술폰형 중합체용 우수 용매 및 열등 용매의 혼합 용매로 세척하여 폴리비닐 피롤리돈을 추출 제거하는 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막의 제조 방법.

청구항 15.

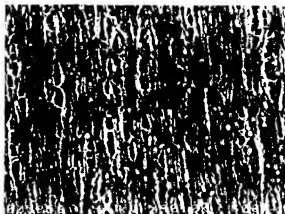
제13항에 있어서, 방사 후  $\gamma$ -선으로 조사하기 전에 중공사막을 알코올 용매로 세척하여 폴리비닐 피롤리돈을 추출 제거하는 혈액 정제용 폴리술폰형 중공사막의 제조 방법.

도면

도면 1a



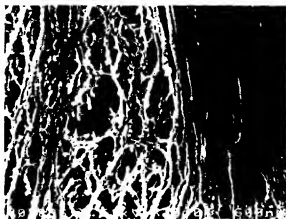
도면 1b



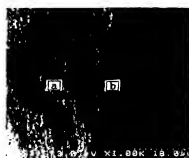
도면 2a



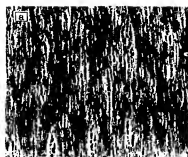
SEM 2b



SEM 3a



SEM 3b



도면 3c

